

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-178323

(43)Date of publication of application : 25.06.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 02-305014

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 09.11.1990

(72)Inventor : AKAZAWA MITSUJI
IWAMOTO KIYOMI

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a highly safe external cataplasm excellent in releasing characteristics and tack force by providing a substrate with a support layer prepared by dispersing or dissolving a percutaneously absorbable medicament in a tacky gel virtually free from water comprising polyacrylic acid, a crosslinking agent therefor and a polyhydric alcohol.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical preparation can be obtained by providing (A) a substrate with (B) a medicament support layer prepared by formulating a percutaneously absorbable medicament (e.g. methyl salicylate, camphor, mequitazine) in a tacky gel virtually free from water essentially comprising polyacrylic acid, a crosslinking agent (e.g. aluminum chloride, aluminum sulfate) and a polyhydric alcohol (e.g. ethylene glycol, glycerin). The present pharmaceutical preparation has excellent tack force, causing no skin irritation and being highly safe. Furthermore, this pharmaceutical preparation has such effects as to enhance its usability through sustainedly releasing the subcutaneously absorbable medicament for a long time.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-178323

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 3 7

庁内整理番号

7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)6月25日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 経皮投与製剤

⑯ 特 願 平2-305014

⑰ 出 願 平2(1990)11月9日

⑱ 発 明 者 赤 沢 満 児 香川県大川郡白鳥町東山1472番地4

⑲ 発 明 者 岩 本 清 美 香川県木田郡牟礼町原5-1

⑳ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地

㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

経皮投与製剤

2. 特許請求の範囲

1. ポリアクリル酸、その架橋剤及び多価アルコールを必須成分とする實質的に水を含まない粘着性ゲルに経皮吸収性薬物を配合してなる薬物保持層を支持体上に設けたことを特徴とする経皮投与製剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は経皮投与製剤、さらに詳しくは経皮吸収性薬物を實質的に水を含まないポリアクリル酸ゲル中の多価アルコールに分散もしくは溶解して含有し、放出特性、粘着力に優れ、かつ安全性の高い外用貼付剤に関するものである。

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】

経皮吸収性薬物を投与する手段として従来より種々の試みがなされている。例えば親水性の経皮投与製剤としてはゼラチン、ポリビニルアルコー

ル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等の水溶性高分子を水に溶解し、架橋剤で架橋することにより成形される基剤中に経皮吸収性薬物を配合するいわゆる経皮吸収型パップ剤が知られており、一部市販もされている。

他方、水を含まない親油性基剤からなる外用貼付剤として、ゴム系、アクリル系、シリコン系等の粘着剤に経皮吸収性薬物を配合するプラスター剤、テープ剤の研究も盛んに行なわれている。

しかし上記の親水性基剤のパップ剤あるいは親油性基剤のプラスター剤、テープ剤においては次のような問題を有している。

パップ剤

1) 皮膚への粘着力が弱いため貼付にはカバーシート、サポータ等の固定の補助手段が必要とされる。

2) 基剤が水により構成されているため貼付時あるいは保存時に水分の揮散がおこり物性のコントロールが困難である。また基剤を薄く塗布(5

0.0g/㎡以下)した場合、基剤からの水分揮散の増大を招くので薄く塗布することは困難である。

3) したがって、塗布基剤が厚くなり、そのため深部の薬物が移動しにくく薬物の利用率が低下する。

4) 基剤が含水のため加水分解等安定性に悪影響を受ける薬物がある。

5) 架橋のコントロールがむずかしく、架橋が不十分なときは体温により軟化し皮膚に基剤が浸たり、また架橋が進みすぎると固くなりすぎ粘着力を失う。

プラスター剤

1) 粘着力が強いため剥離時に痛みを伴ったり、長時間使用しているとムレ、カユミ、発赤等を生じやすい。

2) 基剤成分が親油性のものに限定されるため特定の薬物しか配合できない。特に水溶性の薬物の配合はむずかしい。

3) 溶媒系の粘着剤は乾燥のため熱を必要とするため熱に不安定な薬物の配合は不適である。ま

溶性高分子は多価アルコールとともに加熱するか、あるいは室温で溶解状態のまま長時間放置しておくとかさ結合を起こす。従って上記の水溶性高分子を多価アルコールに溶解するときには粘度が大きく上昇して完全に溶解ができず事実上製造が不可能であったり、また保存中に凝集力が上がり相対的に粘着力が低下する傾向にある。

経皮投与製剤としては下記のような物性を満足することが望まれる。

1) 基本的な粘着物性(粘着力、タック、凝集力)を備え、それが長期間の保存あるいは貼付している間にも変化のないもの。

2) 塗布重量が50～500g/㎡の範囲でも十分粘着物性を備えている。すなわち適当な粘着力を有し貼付には補助手段を必要とせず、剥離時には痛みを伴ったりすることがない。

3) 薬物が基剤より持続的かつ定量的に放出されその利用率が高い。

4) 皮膚への親和性が高くムレ、カブレ、発赤等がなく安全性が高い。

た有機溶媒を使用する粘着剤ではその人体、環境へ及ぼす影響が無視できない。

以上のような問題点を解決するために、S-B-S等のテラブロック共重合体エラストマーと油成分からなる連続相中に水粒子を乳化剤で乳化、分散させた含水ゲルを基剤とする粘着湿布剤が提案されている(特公昭56-43444を参照)。

この粘着湿布剤は粘着力に優れるもののプラスター剤同様に皮膚刺激の可能性があったり、水を含有することにより貼付後基剤よりの水の揮散が認められる。また製造時に熱を必要とするために熱に不安定な薬物の配合は困難である。一方、上記問題を解決するための別法として、実質的に無水の親水性基剤に経皮吸収性薬物を配合する方法が提示されている(特開昭63-203613を参照)。具体的には、可溶性の水溶性高分子であるメチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体等を多価アルコールに溶解し、これを架橋剤で架橋することにより貼付剤を得る。しかし、列記されている水

5) 製造が容易で特殊な設備を必要としない。

本発明者らは、上記のような物性を満足する経皮吸収剤を得るべく鋭意研究を行なった結果、実質的に水を含まない親水性のポリアクリル酸ゲルを架橋して粘着性ゲル基剤を調製することによりその目的を達成することを見出し、本発明を完成するに至った。

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明はポリアクリル酸、その架橋剤及び少なくとも1種の多価アルコールを必須成分とする実質的に水を含まない粘着性ゲルに、経皮吸収性薬物を配合して得られる薬物含有粘着性ゲル基剤からなる薬物保持層を支持体上に設けたことを特徴とする経皮投与製剤を提供するものである。

本発明の経皮投与製剤に用いられるポリアクリル酸は、多価アルコールに可溶であり架橋剤により三次元の網目構造を形成し耐熱性を付与するとともに、その網目構造中に安定的に多価アルコールを保持する役目も果たしている。またポリアク

リル酸は粘着付与剤としても優れ、基剤を厚く塗布した場合にでも粘着力の優れた貼付剤を提供することが可能である。そして多価アルコールにポリアクリル酸を溶解した場合、架橋はほとんど進行せずその作業性もよく基剤の粘着力の経時変化も少ない。そのポリアクリル酸としては通常の市販のものが用いられるが、10%水溶液粘度が5,000~150,000(cps/25℃)のものが好ましい。配合量は通常、粘着ゲル基剤中1~20%(重量%、以下同じ)、好ましくは3~15%の範囲で選定すれば良い。1%以下では十分な三次元の網目構造が形成されずゲルが軟弱なものとなり、また20%をこえると薬物保持層が固くなりすぎ粘着力の低下あるいは薬物の皮膚への移行が阻害されて好ましくない。

架橋剤は、多価アルコールに溶解したポリアクリル酸を架橋することにより三次元のネットワークを形成させ、人に投与したときあるいは高温での保存時に基剤成分が流れ出さないように耐熱性を付与するものである。本発明で使用される架橋

剤は通常の高価金属塩であり、例えば塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硫酸カリウムアルミニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート等があげられ、これらを1種または2種以上を使用する。配合量は通常、ゲル基剤中7%以下、好ましくは0.01~5%の範囲で選定すれば良い。

多価アルコールはポリアクリル酸の溶解剤として機能するが、ある種の薬物の溶解剤あるいは吸収促進剤としての作用も期待されるもので、例えばエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、3-メチル-1,3-ブタンジオール、グリセリン等があげられ、これらの1種または2種以上を使用する。配合量は通常、粘着ゲル基剤中50~95%好ましくは55~90%の範囲で選定すれば良い。50%未満では多価アルコールがポリアクリル酸の溶解剤としての役目を果たさず、ゲル基剤の粘度が上昇し

作業性が低下する。また95%を越すと他成分の配合が困難となり、粘着性、保形性、耐熱性等の基本的な貼付剤の特性が維持できなくなる。

経皮吸収性薬物は例えばサリチル酸メチル、1-メントール、カンフル、アセトアミノフェン、ジクロフェナック、アスピリン、フェルビナク、ケトプロフェン、インドメタシン、ペンタゾシン、ピロキシカム、塩酸ブレンオルフィン等の鎮痛・収斂剤及び解熱・鎮痛・消炎剤、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸リドカイン等の局所麻酔剤、塩酸ジフェンヒドラミン、メキタジン、di-マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、オキサミド等の抗ヒスタミン剤、マレイン酸チモロール、塩酸クロニジン、塩酸ブニトロロール、塩酸ブラゾシン、塩酸プロプラノロール、酢酸グアナベンズ、ピンドロール等の血圧降下剤、硝酸イソソルビド、ニコランジル、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸シルチアゼム等の冠血管拡張剤、臭化水素酸デキストロメトर्फファン、

塩酸ジメソルファン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸エフェドリン、硫酸テルブタリン、硫酸サルブタモール、塩酸トリメトキノール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸フォルモテロール、塩酸マブテロール等の鎮咳去痰剤、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン等の副腎皮質ホルモン、その他の抗悪性腫瘍剤、抗生物質、漢方製剤等があげられ、これらを1種または2種以上配合する。

このように粘着性ゲル基剤はポリアクリル酸、その架橋剤及び少なくとも1種の多価アルコールを必須成分とするが、必要に応じた通常の高分子物質を配合してもよい。例えばカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デキストリン、天然ガム、デンプン等があげられる。配合量は通常、粘着性ゲル基剤中7%以下、好ましくは0.1~5%の範囲で用いること

ができる。

本発明において使用される支持体は貼付時の剥離を防止する点からも身体の動きに追従しやすい柔軟性に富む薄いものが望ましく、例えば各種の不織布、織布、ネル、スパンデックス、あるいはこれらの支持体にポリエチレンフィルム、エチレンビニルアセテートフィルム、ポリウレタンフィルム等をラミネート加工したものが用いられる。

本発明の経皮投与製剤を調製するには、まずポリアクリル酸を多価アルコールに加えて加熱溶解させ、冷却後、これに経皮吸収性薬物を混合させ、ついで架橋剤を加えて粘着性ゲル基剤を調製する。この粘着性ゲル基剤を支持体上に塗布して薬物保持層を設ける。塗布量は、通常、 $50 \sim 700 \text{ g/m}^2$ である。このようにして調製された薬物保持層を有する支持体を所望の大きさに裁断して外用貼付剤として用い得る経皮投与製剤が得られる。

【実施例】

以下実施例及び比較例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定され

るものではない。

実施例1

| 〔成分〕 | 〔% (w/w)〕 |
|---|-----------|
| ポリアクリル酸(商品名ジュリマー AC-10HP, 日本純薬株式会社製) | ----- 7 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | ----- 2.5 |
| l-メントール | ----- 2.5 |
| サリチン酸メチル | ----- 2 |
| グリセリン | ----- 過量 |
| 計 | 100 |

上記グリセリンにポリアクリル酸を加え約100℃で加熱溶解し、冷却後、これにサリチン酸メチルに溶解したl-メントールを混合攪拌し、最後にメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを加え粘着性基剤を得る。次にレーヨン性不織布にエチレンビニルアセテートフィルムをラミネートした支持体上に、該粘着性ゲルを 400 g/m^2 の量で塗布し、これを所望の大きさに裁断して外用貼付剤を得る。

実施例2

| 〔成分〕 | 〔% (w/w)〕 |
|----------------|-----------|
| ポリアクリル酸 | ----- 8 |
| 硫酸アルミニウムアンモニウム | ----- 0.7 |
| 硝酸イソソルビド | ----- 10 |
| グリセリン | ----- 過量 |
| 計 | 100 |

上記グリセリンにポリアクリル酸を加え約100℃で加熱溶解し、冷却後、これに硝酸イソソルビドを混合攪拌し、最後に硫酸アルミニウムアンモニウムを加え粘着性基剤を得る。次にこの粘着性基剤をポリウレタンよりなる支持体上に 100 g/m^2 塗布し、その表面にポリエチレンテレフタレートフィルムにシリコン加工したライナーを貼り合わせる。これを所望の大きさに裁断して外用貼付剤を得る。

実施例3

| 〔成分〕 | 〔% (w/w)〕 |
|------------|-----------|
| ポリアクリル酸 | ----- 10 |
| プロピレングリコール | ----- 30 |

| 〔成分〕 | 〔% (w/w)〕 |
|-------------------|-----------|
| マレイン酸チモロール | ----- 8 |
| ジヒドロキシアルミニウムアセテート | ----- 4 |
| グリセリン | ----- 過量 |
| 計 | 100 |

上記グリセリンにポリアクリル酸を加え約100℃で加熱溶解し、冷却後、これにマレイン酸チモロールを混合攪拌し、最後にジヒドロキシアルミニウムアセテートを加え粘着性基剤を得る。次にこの粘着性基剤をポリウレタンよりなる支持体上に 100 g/m^2 塗布し、その表面にポリエステルフィルムを貼り合わせる。これを所望の大きさに切断して外用貼付剤を得る。

比較例1

| 〔成分〕 | 〔% (w/w)〕 |
|----------------|-----------|
| カオリン | ----- 10 |
| ゼラチン | ----- 2 |
| ポリビニルアルコール | ----- 1 |
| ポリアクリル酸ナトリウム | ----- 7 |
| 硫酸アルミニウムアンモニウム | ----- 0.3 |
| グリセリン | ----- 20 |

| | |
|----------|-----------|
| サリチル酸メチル | ----- 2 |
| l-メントール | ----- 1 |
| Tween-80 | ----- 0.5 |
| 精製水 | ----- 通量 |
| 計 100 | |

上記ゼラチン、ポリビニルアルコールを溶解した温水にカオリンを加え混合攪拌し、これにサリチル酸メチルおよびl-メントールを加え、最後にグリセリンに分散したポリアクリル酸ナトリウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、Tween-80を加え粘着性基剤を得る。次にこの粘着性基剤をレーヨン製不織布上に1,000g/m²塗布し、その表面にポリプロピレンフィルムを貼り合わせる。これを所望の大きさに切断して外用貼付剤を得る。

比較例2

| [成分] | [%(w/v)] |
|------------------|-----------|
| ポリアクリル酸 | ----- 7 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | ----- 2.5 |
| l-メントール | ----- 2.5 |

| | |
|---------------------|-----------|
| グリセリン | ----- 80 |
| サリチル酸メチル | ----- 2.4 |
| l-メントール | ----- 2.4 |
| エチレングリコールジグリシジルエーテル | ----- 1.2 |

計 100

上記グリセリンにメチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体を加え、60℃、30分間ニードで混合し、次いでサリチル酸メチルに溶解したl-メントールを添加混合し、最後にエチレングリコールジグリシジルエーテルを加え基剤を得る。次にレーヨン製の不織布に重量が500g/m²となるように基剤を塗布し、その表面にポリプロピレンのフィルムを貼り合わせる。これを所望の大きさに切断して外用貼付剤を得る。

試験例1

粘着力を調べるため、水平に対して30度の角度を持つアクリル板上に貼付剤の粘着面を上に向けおき、上部10cm、下部15cmの部分を通当な紙で覆い、中央に5cmの粘着面を残した。径3、

| | |
|----------|----------|
| サリチル酸メチル | ----- 2 |
| グリセリン | ----- 20 |
| Tween-80 | ----- 1 |
| 精製水 | ----- 残量 |
| 計 100 | |

上記精製水にポリアクリル酸を加え約100℃で加熱溶解し、冷却後、これにサリチル酸メチルに溶解したl-メントールを混合攪拌し、最後にグリセリンに分散したメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを加え粘着性ゲル基剤を得る。次にレーヨン製不織布にエチレンビニルアセテートフィルムをラミネートした支持体上に、該粘着性ゲル基剤を200g/m²塗布し、その表面にポリエチレンテレフタレートフィルムにシリコン加工したライナーを貼り合わせる。これを所望の大きさに切断して外用貼付剤を得る。

比較例3

| [成分] | [%(w/v)] |
|-----------------------|----------|
| メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体 | ----- 14 |

2mm~15.9mmの一連のスチールボールを斜面上端より転がして中央の粘着面で転落を止め得る最大のボールナンバーを調べた。結果を表1に示す。

表1

| | スチールボールNo.(直径:mm) | |
|------|-------------------|--------------|
| | 初期品 | 経時品(40℃,1ヶ月) |
| 実施例1 | 9 (15.9) | 8 (14.3) |
| 実施例2 | 9 (15.9) | 9 (15.9) |
| 実施例3 | 9 (15.9) | 9 (15.9) |
| 比較例1 | 3 (6.2) | 1 (3.2) |
| 比較例2 | 5 (9.5) | 3 (6.2) |
| 比較例3 | 8 (14.2) | 4 (7.9) |

表1から明らかなように、本発明による貼付剤は粘着力に優れ経時変化も少なかった。

試験例2

貼付剤投与時の重量変化を調べるためにガラス板に貼り付けた各サンプルを32℃の恒温槽に保存し一定時間後その重量を測定した。結果を第1図に示す。

第1図から明らかなように、本発明による貼付剤は貼付剤投与時の重量変化はほとんどなく、特に含水貼付剤に比較して優れていた。

試験例3

直径2.0mmの円形に打ち抜いた実施例1～2の貼付剤および市販の消炎鎮痛テープ剤(比較例4: アクリル系粘着剤使用)を20名の被験者の背部に貼付した。貼付時間は24時間とし剥離後1時間、24時間、48時間に皮膚反応を観察、判定した。判定基準は次に示すパッチテストの基準に従った。

| 症 状 | 評価 | 評点 |
|--------------------|------|-----|
| 反応なし | — | 0.0 |
| 軽い紅斑 | ± | 0.5 |
| 紅斑 | + | 1.0 |
| 紅斑+浮腫 | ++ | 2.0 |
| 紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水泡 | +++ | 3.0 |
| 大水泡 | ++++ | 4.0 |

その結果を表2に示す。

表2

| 判定時間 | 被験者 | 判定基準 | — | ± | + | ++ | +++ | ++++ | 紅斑平均点 | 平均点合計 |
|--------|------|------|----|----|---|----|-----|------|-------|-------|
| 剥離後1時間 | 実施例1 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 実施例2 | | 19 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.50 | 0.3 |
| | 比較例4 | | 3 | 10 | 7 | 0 | 0 | 0 | 1.2 | 0.6 |
| 24時間後 | 実施例1 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 実施例2 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 比較例4 | | 19 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.50 | 0.3 |
| 48時間後 | 実施例1 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 実施例2 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 比較例4 | | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表2より明らかなように、本発明による貼付剤は問題となるような皮膚刺激の発見の可能性はきわめて低かった。

試験例4

実施例2および比較例1においてサリチル酸メチル、 β -メントールの代わりに硝酸イソソルビドを1%となるよう配合した貼付剤(比較例5)を直径2.0mmの円形に打ち抜き被験者5名に貼付し、

基剤中に残存する硝酸イソソルビドの含有量を測定することにより経時的に残存率を求めた。結果を表2図に示した。

第2図より明らかなように、本発明による貼付剤は、含水の貼付剤に比較して薬物の利用率は極めて高かった。

試験例5

実施例3および比較例2においてサリチル酸メチル、 β -メントールの代わりにマレイン酸チモロールを4%となるよう配合した貼付剤(比較例5)を直径1.7cmの円形(マレイン酸チモロールとして1.814 μ g)に打ち抜き、フランツの拡散セルに装着されたラットの腹部摘出皮膚に貼付する。(n=7)。レセプター側にはpH7.0-磷酸緩衝液を用いて一定時間後にラット皮膚を透過するマレイン酸チモロールの量をHPLCで定量した。結果を表3図に示す。

第3図から明らかなように、本発明による貼付剤は薬物が基剤より持続的かつ長時間にわたり放出されていた。

【発明の効果】

以上に示したとおり本発明より成る経皮投与製剤はパップ剤に比較して優れた粘着力を有し、プラスター剤で問題となっている皮膚刺激もなく安全性が高い。また経皮吸収性薬物を長時間持続的に放出し利用率を高める効果がある。

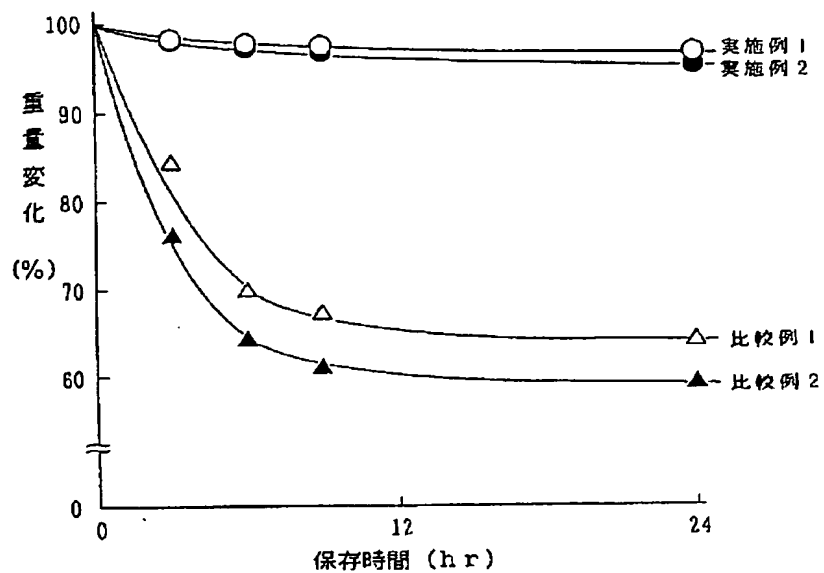
4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の実施例および比較例の貼付剤の保存期間中の重量変化を示すグラフ、第2図は本発明の実施例および比較例の貼付剤の貼付時間と薬物の残存率との関係を示すグラフ、第3図は本発明の実施例および比較例の貼付剤の貼付時間と薬物の皮膚透過量との関係を示すグラフである。

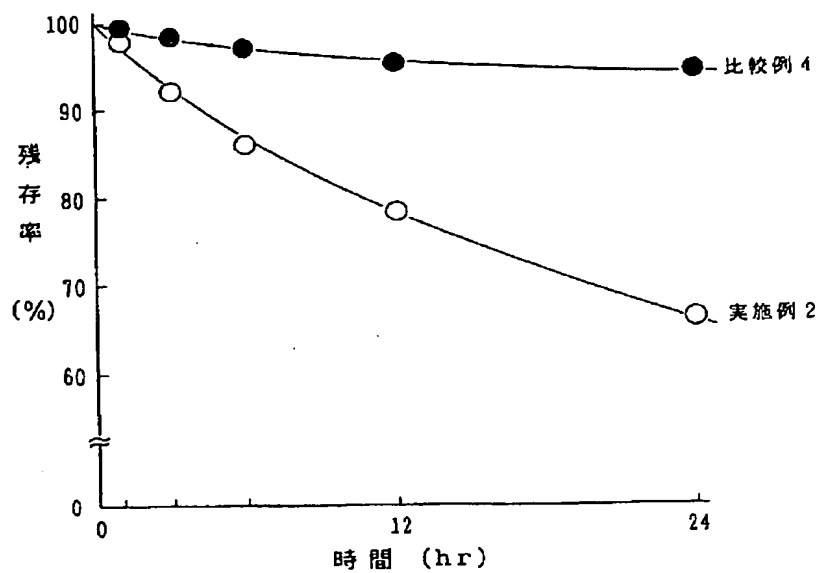
特許出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁理士 青山 保ほか1名

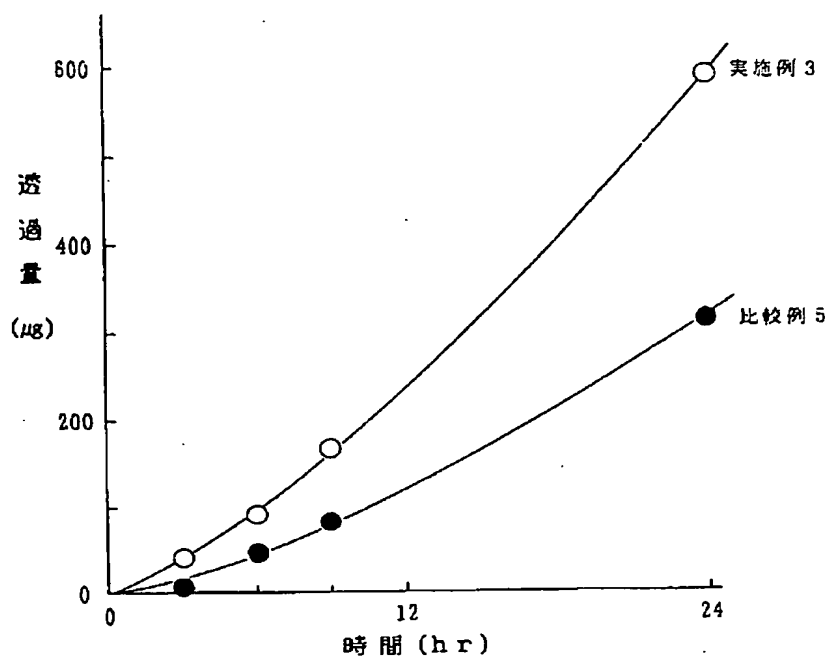
第1図



第2図



第3図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.